

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA OFTÁLMICA

ANIVALDO ODORIZZIO NETO LIMA

**POTENCIAIS VISUAIS EVOCADOS MULTICANAIS NA AVALIAÇÃO
DAS VIAS VISUAIS**

SÃO PAULO

2021

ANIVALDO ODORIZZIO NETO LIMA

**POTENCIAIS VISUAIS EVOCADOS MULTICANAIS NA AVALIAÇÃO
DAS VIAS VISUAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Unidade Curricular de Trabalho de Produção Intelectual do Curso de Tecnologia Oftálmica para obtenção do diploma de Tecnólogo Oftálmico pela Universidade Federal de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Yuri Sacai

Supervisora: Profa. Dra. Adriana Berezovsky

SÃO PAULO

2021

Lima, Anivaldo Odorizzio Neto

Potenciais Visuais Evocados Multicanais na Avaliação das Vias Visuais. /

Anivaldo Odorizzio Neto Lima. -- São Paulo, 2021.

VII, 33f.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) – Universidade Federal de São Paulo.
Escola Paulista de Medicina. Curso de Tecnologia Oftálmica.

1. Eletrofisiologia Visual. 2. Potenciais Visuais Evocados. 3. Potenciais Visuais Evocados Multicanais. 4. Albinismo.

Agradecimentos

À minha orientadora Profa. Dra. Paula Yuri Sacai por todo apoio, dedicação e incentivo, e por sempre acreditar em mim.

À minha supervisora Profa. Dra. Adriana Berezovsky pela confiança, disposição e ajuda para me tornar um profissional melhor.

A todos os Professores que contribuíram para minha formação, escolar e acadêmica, com um carinho especial para meus pais, Sidnei Aparecido de Lima e Luciana Odorizzio de Lima, por me ensinarem dentro e fora de sala de aula.

Aos meus amigos tecnólogos oftálmicos Jonas Eziquiel e Rafael Lemos, pelo suporte em tantos momentos.

A minha família, por me dar todo apoio necessário e ser responsável por quem eu me tornei hoje.

Aos meus amigos da universidade por cada momento que passamos juntos, que me fizeram resistir e seguir nessa jornada difícil, mas graças a vocês, extremamente boa.

Ao meu avô, Anivaldo Odorizzio, por tudo.

Resumo

Objetivos: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura nacional e internacional nos últimos 20 anos do teste eletrofisiológico potenciais visuais evocados multicanais, com descrição detalhada da técnica e suas indicações em crianças e adultos. **Métodos:** Foram acessados os principais sites de busca científica Pubmed e Scielo. Foi realizada a identificação, coleta e análise das principais contribuições e/ou publicações sobre o tema, assim como a descrição do histórico do estudo dos potenciais visuais evocados multicanais, e análise dos métodos de avaliação e aplicações clínicas de janeiro de 2000 a dezembro de 2020. Um levantamento dos principais artigos foi realizado com ênfase clínica pediátrica e adultos. Foi realizada a análise da aplicabilidade clínica como método diagnóstico complementar e acompanhamento eletrofisiológico. Os critérios de inclusão foram artigos utilizando PVE multicanais como principal técnica eletrofisiológica ou não, e artigos sobre albinismo oculocutâneo/ocular. **Resultados:** Foram incluídos 41 artigos, organizados por autores, ordem cronológica de publicação, diagnóstico (indicação para o exame de PVE multicanais), faixa etária (variando de 0 - 80 anos, dividida basicamente em duas grandes categorias: crianças e adultos), local onde foi realizado estudo, número de participantes/pacientes do estudo (N), estímulo empregado (reversão de padrões, flashes de luz ou *on-off*) e comparação com imagens de ressonância magnética (IRM). O diagnóstico mais recorrente indicado para os potenciais visuais evocados multicanais foi o albinismo ocular e oculocutâneo (29,26%). Foram selecionados 18 (43,9%) artigos com amostras de pacientes crianças e jovens, 16 (39%) artigos com pacientes adultos e 7 (17,1%) artigos com pacientes crianças e adultos. O número médio das amostras nos artigos foi de 83 participantes. Vinte e um (51,2%) artigos utilizaram o estímulo reversão de padrões, 19 (46,34%) estímulo de flash de luz e 17 (41,4%) utilizaram o estímulo *on-off*. Quatorze (34%) artigos utilizaram mais de um tipo de estímulo em seu estudo. O estímulo por flashes de luz foi o principal tipo de estímulo empregado em estudos de albinismo ocular/oculocutâneo. **Conclusão:** Dentre o levantamento bibliográfico realizado nos últimos 20 anos, o PVE multicanais demonstrou ser um instrumento eletrofisiológico útil, em conjunto com os exames de imagem e quadro clínico, para o diagnóstico e seguimento das doenças quiasmáticas e pós-quiasmáticas, em

especial nos casos de albinismos e tumores. Essa constatação contribui para o aprimoramento do uso clínico dos PVEs multicanais seja melhorado, e para que se possa lançar mão desse exame de maneira gradativa, para uma ampla faixa etária.

Palavras-chave: potenciais evocados visuais, albinismo, quiasma óptico, vias visuais e hemisférios cerebrais.

Lista de Figuras

Figura 1. Estruturas da via óptica: 1 - Retina, 2 - Nervo Óptico, 3 - Quiasma Óptico, 4 Trato Óptico, 5 - Núcleo Geniculado Lateral, 6 - Radiações Ópticas, 7 - Córtex Visual	1
Figura 2. Via Visual ou Via Óptica.	2
Figura 3. (A) Estímulos e registro do PVE por Reversão de Padrões. (B) Estímulos e registro do PVE <i>On-Off</i> transiente. (C) Estímulos e registro do PVE por flash de luz na cúpula de campo total (Ganzfeld).	5
Figura 4. Localizações dos eletrodos ativos no sistema 10-20.	7
Figura 5. Córtex com projeção anômala das fibras temporais do albino.....	9
Figura 6. Esquema da distribuição aproximada de fibras cruzadas e não cruzadas no albinismo óptico em seres humanos albinos.....	10
Figura 7. Posicionamento dos eletrodos em PVEs Multicanais na Via Óptica.....	11
Figura 8. Posicionamento dos eletrodos Oz, O1 (hemisfério esquerdo) e O2 (hemisfério direito) no couro cabeludo.....	11
Figura 9. Córtex aquiasmático e projeção anômala das fibras nasais que não realizam a decussação à direita comparado ao normal à esquerda.....	12
Figura 10. Registro dos Potenciais Visuais Evocados Multicanais por Flash em paciente de 2 anos e 1 mês com albinismo ocular atendido no laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica do Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da UNIFESP.....	20

Lista de tabelas

Tabela 1. Análise descritiva dos artigos de PVE multicanais de acordo com autores, ordem cronológica, diagnóstico, faixa etária, local do estudo, amostra, estímulo empregado e comparação com exame de imagem de ressonância magnética..... 17

Tabela 2. Comparação entre estímulos empregados no PVE multicanais e faixa etária, dividindo entre crianças (menores de 18) adultos (maiores de 18 anos) e ambos (crianças e adultos)..... 19

Tabela 3. Comparação entre estímulos empregados no PVE multicanais e principais diagnósticos presentes nos artigos..... 19

Lista de abreviações e siglas

AV: acuidade visual

AV sub: acuidade visual subnormal

cm: centímetros

cd/m²: candela por metro quadrado

EEG: eletroencefalograma

DE: dioptrias esféricas

DIO: diferença interocular

DMRI: degeneração macular relacionada à idade

Hz: hertz

IRM: imagem de ressonância magnética

ISCEV: do idioma inglês *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (Sociedade Internacional para Eletrofisiologia Clínica da Visão)

KHz: quilohertz

K Ω : quiloohm

logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução

ms: milissegundos

N: número de participantes do estudo

OD: olho direito

OE: olho esquerdo

μ V: microvolts

PVE: potencial visual evocado

V: volts

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Via Visual	1
1.2 Potencial Visual Evocado.....	2
1.2.1 Origens do PVE	3
1.2.2 Fatores que influenciam o PVE	3
1.2.3 Benefícios do exame.....	3
1.2.4 Parâmetros do PVE	4
1.2.5 Estímulos empregados no PVE	4
1.3 Protocolo padronizado para o PVE Multicanais.....	6
1.3.1 Procedimentos para o exame multicanal.....	7
1.4 Indicações clínicas dos PVEs Multicanais.....	8
1.4.1 Albinismo.....	8
1.4.2 Aplasia quiasmatal.....	11
1.4.3 Tumores.....	12
1.4.4 Acidente Vascular Cerebral.....	13
1.4.5 Doenças Isquêmicas.....	13
1.5 Justificativa.....	14
2 OBJETIVO.....	14
3 METODOLOGIA.....	14
4 RESULTADOS.....	16
4.1 Caso clínico referendado para o exame de Potencial Visual Evocado por Multicanais.....	20
5 COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
6 CONCLUSÕES.....	24
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

1. INTRODUÇÃO

1.1 Via visual

A via óptica é composta pela retina, nervo óptico, quiasma óptico, trato óptico, núcleo geniculado lateral, radiações ópticas e córtex visual. A figura 1 ilustra essas estruturas anatomicamente:

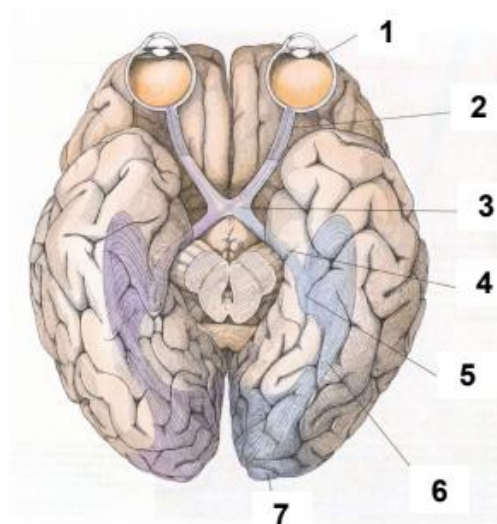


Figura 1: Estruturas da via óptica 1 - Retina, 2 - Nervo Óptico, 3 - Quiasma Óptico, 4 - Trato Óptico, 5 - Núcleo Geniculado Lateral, 6 - Radiações Ópticas, 7 - Córtex Visual

Fonte: Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica

Na via visual, as fibras de células ganglionares retinianas temporais e nasais de cada olho seguem a partir do nervo óptico para o quiasma óptico. As fibras temporais seguem pelo quiasma em direção ao córtex pelo seu hemisfério ipsilateral, já as fibras nasais realizam no quiasma a decussação, cruzando para o córtex em direção ao hemisfério contralateral, conforme ilustrado na figura 2 (Odom et al., 2016)

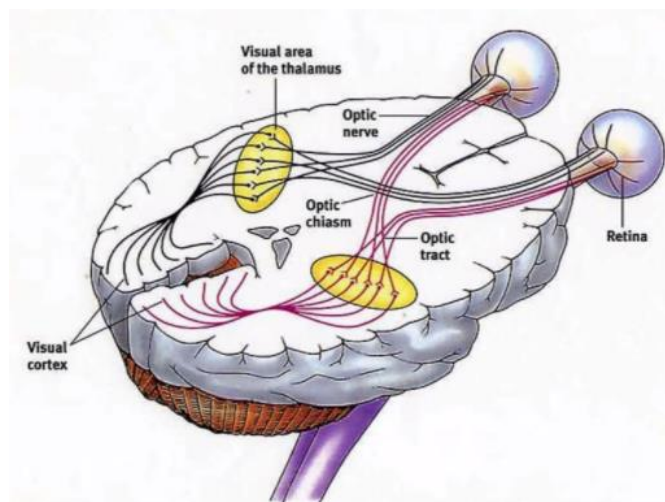


Figura 2: Via Visual ou Via Óptica

Fonte: Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica

Os potenciais visuais evocados (PVE) refletem a integridade da função da via máculo-occipital. O exame de PVE identifica quando um estímulo é detectado pelos fotorreceptores na retina, passa por meio de um sinal elétrico transmitido pelo nervo óptico seguindo até chegar ao córtex visual primário. Ele depende, portanto, da integridade das estruturas da via visual. Quando há alguma anormalidade, lesão, ou qualquer alteração em alguma região de toda essa cadeia de eventos, a latência, amplitude ou formato de onda podem ser alterados (Fahle, Bach, 2006).

1.2 Potencial Visual Evocado

Os primeiros registros do potencial visual evocado (PVE) ou respostas corticais evocadas datam de 1934, descritos por Adrian e Mattheus. Eles demonstraram que flashes de luz regularmente repetidos provocavam respostas elétricas que podiam ser captadas por eletrodos colocados na superfície do córtex occipital (Harding, 1991).

O PVE é um teste eletrofisiológico objetivo que permite avaliar a integridade da via visual desde a retina até o córtex occipital. O PVE reflete a atividade elétrica gerada por estimulação da visão central e consiste em pequenas respostas corticais

a estímulos visuais em forma de tabuleiro de xadrez, grades ou flashes de luz. (Holder, 2004; Salomão & Berezovsky 2008; Odom et al., 2016; Robson et al., 2018).

É utilizado principalmente para avaliar distúrbios da via visual anterior. A avaliação da porção quiasmática e pós-quiasmática (via visual posterior) exige estimulação de hemisfério que não é feita na rotina do PVE. Para avaliar essa porção, é necessário a realização de um protocolo estendido do exame comum: Os PVEs Multicanais. (Salomão, Berezovsky, 2008).

Os testes são não-invasivos e fornecem uma medida objetiva na investigação de suspeita de doença do nervo óptico ou alteração da via visual (Robson et al., 2018).

1.2.1 Origens do PVE

O PVE é um sinal elétrico global e representa especificamente respostas occipitais e são da ordem de microvolts (μV) e quando comparado ao eletroencefalograma (EEG), que representa a atividade presente do córtex inteiro, tem amplitudes consideravelmente menores entre 3 e 25 μV , obscurecidos pelas flutuações de voltagem muito maiores do EEG, em torno de 100 μV (Norcia, 1994).

Estudos neurofisiológicos em córtex de macacos mostraram que os PVEs têm origem nas camadas mais superficiais do córtex visual (Schroeder, 1991).

1.2.2. Fatores que influenciam o PVE

Uma variedade de fatores pode influenciar a latência e amplitude dos PVEs por estimulação com tabuleiros de xadrez, incluindo erros refrativos, luminância do monitor, tamanho da pupila, diminuição da acuidade visual, idade e sexo (Salomão, 2008; Stockard et al., 1979).

1.2.3. Benefícios do exame

Em situações específicas, como por exemplo, no acesso às funções visuais em sujeitos não colaborativos (bebês, crianças, sujeitos não-verbais) ou quando os testes psicofísicos são inviáveis ou difíceis de serem realizados, o PVE é utilizado.

Além disso, o PVE pode detectar lesões silenciosas na via visual e pode revelar informações complementares, como nos casos de neurite óptica. (Spekreijse, 1980).

1.2.4. Parâmetros do PVE

Os parâmetros a serem analisados nas ondas registradas do PVE são a amplitude que se refere ao tamanho da onda em microvolts (μV) e a latência que é o tempo decorrido entre o início do estímulo e a culminação da onda em milissegundos (ms). (Odom et al., 2016)

1.2.5. Estímulos empregados no PVE

Os estímulos empregados no PVE são do tipo flashes de luz (não estruturados), do tipo padrão (estruturado) que pode ser em forma de tabuleiro de xadrez ou grades. Sobre o estímulo em padrão, ainda podemos encontrar duas divisões: o estímulo por reversão de padrões ou o estímulo *on-off*. (Odom et al., 2016).

Os estímulos mais preconizados para o registro do PVE são padrões em forma de tabuleiro de xadrez ou grades com listras brancas e pretas de alto contraste com reversão de padrões (alternante), de forma que as áreas iluminadas (brancas) se tornam escuras (pretas) e as áreas escuras se tornam iluminadas, como ilustrado da figura 3

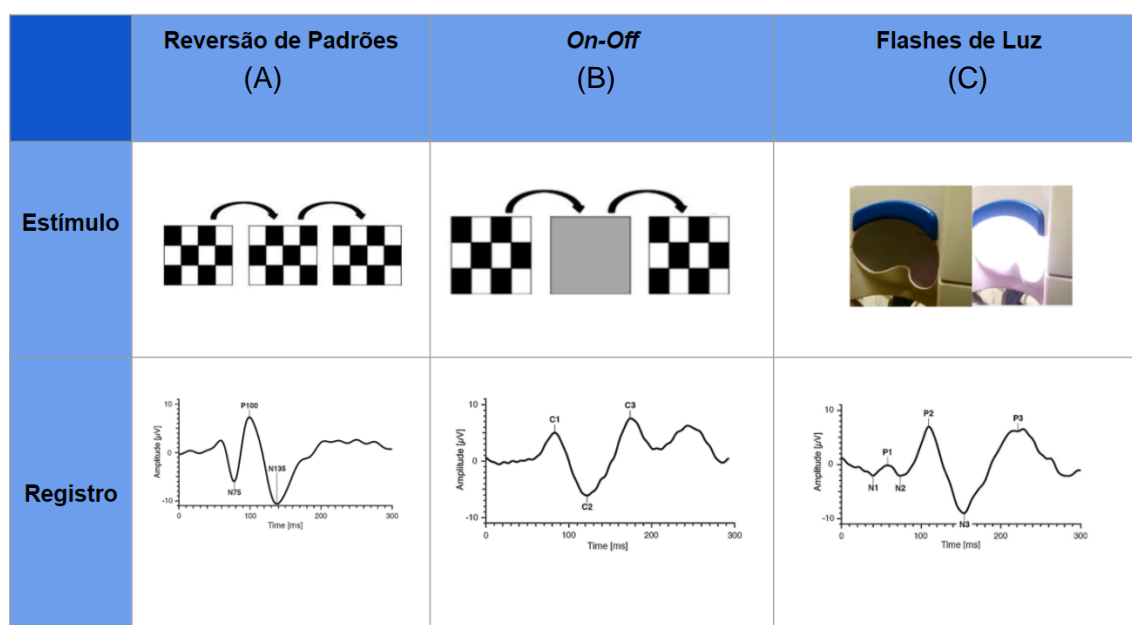


Figura 3: (A) Estímulos e registro do PVE por Reversão de Padrões. (B) Estímulos e registro do PVE *On-Off* transiente. (C) Estímulos e registro do PVE por flash de luz na cúpula de campo total (Ganzfeld).

Fonte das imagens da tabela: Odom et. al. 2016

Clinicamente, o PVE por reversão de padrões é comumente o teste mais utilizado. A resposta do PVE por padrões reversos apresenta componentes denominados N75, P100 e N135. Nesta nomenclatura, o N e o P referem-se à voltagem negativa e positiva entre o eletrodo ativo e o eletrodo de referência. O número seguido das letras refere-se ao tempo aproximado de culminação dos componentes. Assim, a resposta do PVE consiste em uma onda com uma deflexão negativa que ocorre em torno de 75 ms, seguida de uma proeminente deflexão positiva ao redor dos 100 ms e de outra deflexão negativa aproximadamente aos 135 ms (Figura 3 A, inferior).

No PVE *On-Off* transiente o estímulo é ilustrado pelo tabuleiro de xadrez que se alterna com uma tela cinza homogênea, seguido do tabuleiro de xadrez. É também conhecido como aparece-desaparece. A figura 3B, inferior, mostra o registro desse estímulo, com os componentes: C1, C2 e C3. O PVE por flashes de luz tem no seu registro os componentes: N1, P1, N2, P2, N3 e P3 mostrado na figura 3C, inferior.

Alguns fatores influenciam o exame, como a distância de visualização entre o paciente e a tela do monitor (medido em cm), a luminância média do monitor (medida em cd/m^2) o tipo de estímulo (reversão de padrões, flashes, *on-off*), o ângulo visual (medida dos padrões em minutos de arco).

A Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Visual Clínica (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision – ISCEV*), entidade que elabora diretrizes para a área de eletrofisiologia visual clínica, em seu protocolo para avaliação das vias visuais posteriores determina que o registro dos PVEs multicanais não faz parte da rotina clínica eletrofisiológica. (Odom et al., 2016). No entanto, a avaliação da alteração das vias visuais quiasmáticas e pós-quiasmáticas requer registro por múltiplos canais para um diagnóstico adequado. Com alterações funcionais no quiasma óptico ou posterior a ele, ou na presença de desvio do quiasma (como veremos no albinismo), há uma distribuição assimétrica do PVE

sobre o couro cabeludo posterior. A anormalidade no quiasma demonstra uma assimetria "cruzada" em que a assimetria lateral obtida na estimulação de um olho é revertida quando o outro olho é estimulado e para essa finalidade o teste utilizado é o PVE multicanais (Odom et al., 2016).

1.3 Protocolo padronizado para o PVE Multicanais

De acordo com as diretrizes da ISCEV são necessários um mínimo de três eletrodos ativos; dois eletrodos laterais colocados em O1 e O2 e um terceiro eletrodo ativo de linha média em Oz. Todos os três eletrodos ativos devem ter eletrodos de referência posicionados em Fz. Eletrodos adicionais colocados em PO7 e PO8, com seu respectivo eletrodo referência, podem aumentar a sensibilidade às assimetrias laterais, como demonstrado na Figura 4 (Odom et al., 2016).

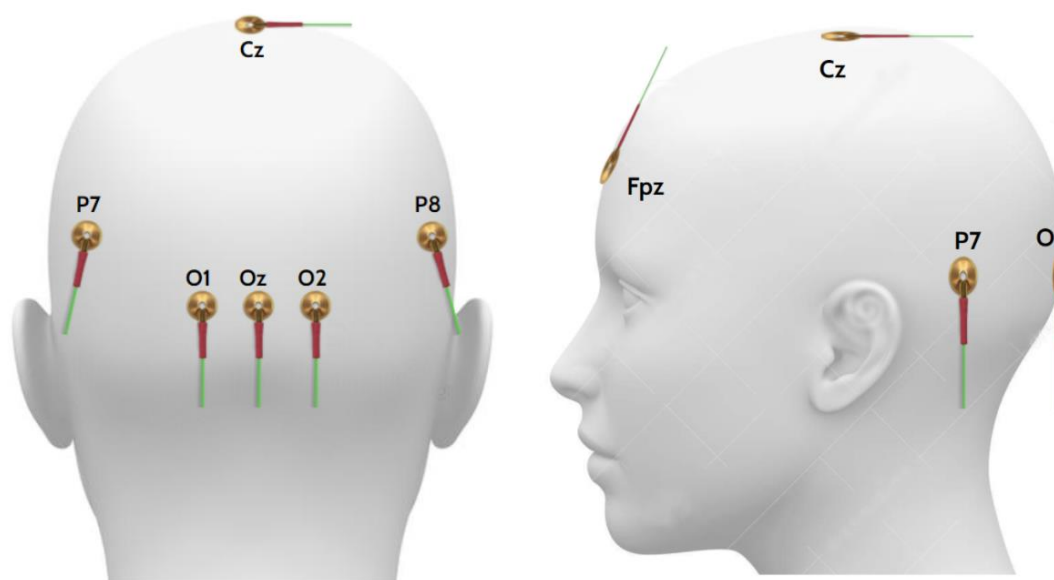


Figura 4. Localizações dos eletrodos ativos no sistema 10-20

Fonte: CanStockPhoto “encurtador.com.br/grzNP”, acessado em 04/02/21

Para todas as condições de estímulo, os dados normativos devem incluir comparações de amplitude e tempo de pico entre os canais homólogos occipitais esquerdo e direito. É necessário cuidado especial ao interpretar PVEs de reversão de padrões multicanais por causa da lateralização paradoxal (Odom et al., 2016).

A alteração funcional retroquiasmática mostra uma assimetria "não cruzada", de modo que os PVEs obtidos na estimulação de cada olho demonstram uma distribuição assimétrica semelhante entre os hemisférios. De acordo com a ISCEV, os estímulos por padrões para investigações multicanais de alteração da via visual devem ser apresentados com um campo de 30 graus (o dobro do tamanho mínimo exigido por este padrão). É necessário um mínimo de dois canais para detectar assimetrias laterais. (Odom et al., 2016).

1.3.1 Procedimentos para o exame multicanal

O PVE é um exame indolor, é realizado em crianças a partir de um mês de idade, não é necessário que o paciente esteja em jejum e não é feito com sedação. A visão não é alterada e não há cuidados específicos que precisam ser realizados após o exame.

Os pacientes sentam-se confortavelmente e são instruídos a olhar para um ponto de fixação localizado no centro do monitor, mantido ao nível dos olhos. A fixação e o piscar são monitorados pelo examinador. O exame é realizado em uma sala escurecida e com a correção óptica, se utilizada.

Os resultados do exame de PVE são obtidos a partir dos eletrodos posicionados no couro cabeludo de acordo com as normas estabelecidas pela Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Visual Clínica (*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision - ISCEV*). Os eletrodos podem ser constituídos de cúpula de prata ou de ouro preenchidos com gel condutor e colocados no couro cabeludo após limpeza prévia da pele. As mudanças dos potenciais elétricos através do córtex visual são captadas após intensa amplificação e filtragem apropriada para remoção de ruídos externos (Fahle, Bach, 2006).

O PVE deve ser analisado e monitorado pelo examinador para evitar artefatos associados à resposta. A impedância dos eletrodos deve ser mantida inferior a 5K Ω para evitar interferência elétrica e reduzir possíveis ruídos nos sinais biológicos captados.

1.4 Indicações clínicas dos PVEs Multicanais

1.4.1 Albinismo

O albinismo é uma doença genética caracterizada por falta completa ou redução da biossíntese de melanina nos melanócitos. Pode ser classificada em albinismo oculocutâneo, que resulta em hipopigmentação dos cabelos, pele e olhos, e albinismo ocular, consequente de hipomelanose somente da íris e do epitélio pigmentado da retina (Grønskov, Brøndum-Nielsen, 2007; Apkarian et al., 1983).

As principais manifestações de albinismo incluem diminuição da acuidade visual, hipoplasia macular, hipopigmentação do fundo de olho, nistagmo, transiluminação da íris, fotofobia, estrabismo, erros de refração e decussação anômala dos axônios das células ganglionares da retina temporal no quiasma óptico. Na maioria dos albinos humanos, frequentemente é encontrado desenvolvimento foveal anômalo e falta de preservação vascular da área foveal central da retina (Fulton et al., 1978; McAllister et al., 2010).

No albinismo ocular ou oculocutâneo, e outras patologias oculares, pode ocorrer uma anomalia no trajeto da via visual. A maioria das fibras de células ganglionares retinianas temporais, que permanecem não cruzadas em pessoas sem albinismo, tendem a cruzar para o hemisfério contralateral nas pessoas com albinismo, e esse desvio pode ser detectado pelo uso de potenciais visualmente evocados multicanais, nos quais as respostas do córtex ipsilateral são invertidas em comparação com as respostas do córtex contralateral quando o olho é estimulado de maneira monocular. Latências atrasadas e amplitudes diminuídas dos principais picos positivos da resposta cortical ipsilateral também foram relatadas (Apkarian et al., 1983).

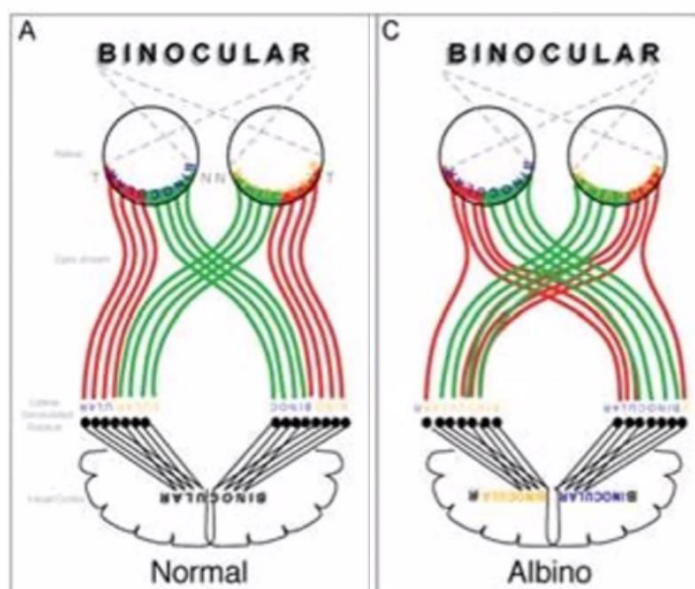


Figura 5. Córtex com projeção anômala das fibras temporais do albino à direita comparada com normal à esquerda.

Fonte: (Apkarian et al., 1983)

Na retina hipopigmentada de mamíferos, as células ganglionares do nervo óptico que se originam do lado nasal da retina a fóvea e quase todos os neurônios originados de até 15 graus na retina temporal também se cruzam no quiasma óptico (Figura 6).

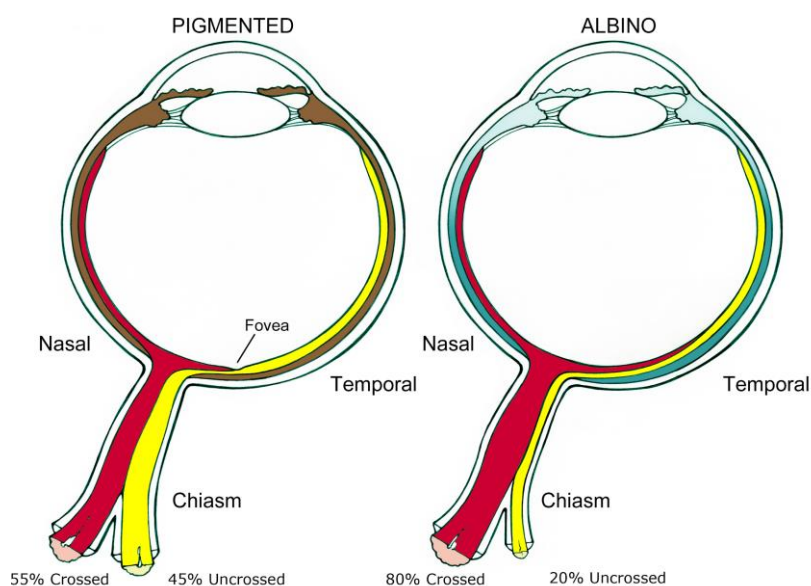


Figura 6. Esquema da distribuição aproximada de fibras cruzadas e não cruzadas no albinismo óptico em seres humanos albinos.

Fonte: Robson et al., 2018

A proporção não é conhecida em seres humanos e provavelmente varia consideravelmente. Em muitos animais albinos, essencialmente todos os neurônios ópticos da retina nasal e temporal cruzam no quiasma óptico. O cruzamento de 80% e o deslocamento de 15 graus do meridiano vertical em albinos humanos foram estimados com base em estudos anatômicos de animais e estudos de potencial evocado visual multicanais como mostra a figura 6 (Leventhal et al., 1985, Hoffmann et al., 2006).

No exame de PVEs multicanais realizado no albinismo, os eletrodos podem ser posicionados em Oz para a posição da linha média, O1 e O2 para a colocação do eletrodo interno (5% da cabeça circunferência à esquerda e direita de Oz, respectivamente), e O3 e O4 para a colocação do eletrodo externo (10% da circunferência da cabeça à esquerda e direita de Oz, respectivamente). O eletrodo de referência é posicionado em Fpz (fronte) e o eletrodo de terra ou aterramento pode ser posicionado em Cz (vértex) ou em qualquer um dos lóbulos da orelha. As figuras 7 e 8 ilustram o posicionamento dos eletrodos ativos e a via visual.

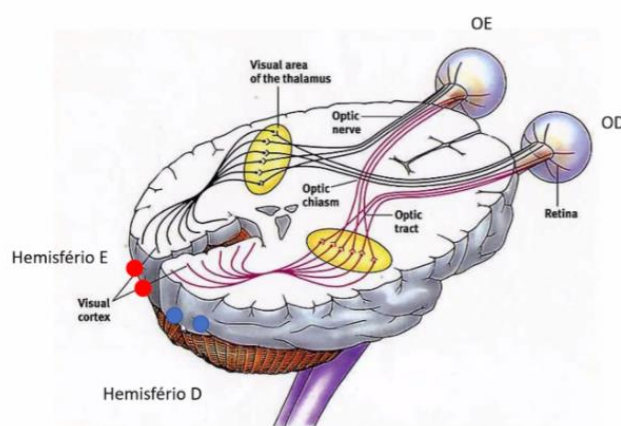


Figura 7. Posicionamento dos eletrodos em PVEs Multicanais na Via Óptica

Fonte: Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica

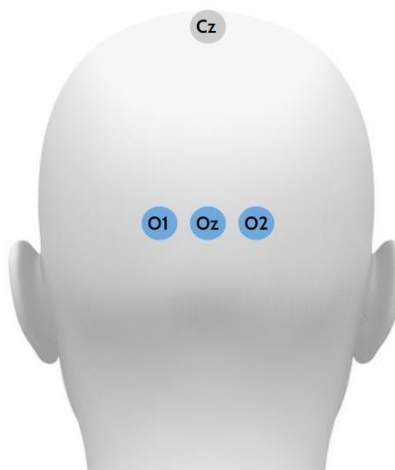


Figura 8. Posicionamento dos eletrodos Oz (centro), O1 (hemisfério esquerdo) e O2 (hemisfério direito) no couro cabeludo

Fonte: CanStockPhoto “encurtador.com.br/grzNP”, acessado em 27/01/21

1.4.2 Aplasia quiasmal

A ausência isolada de quiasma óptico é extremamente incomum. A hipoplasia do nervo óptico e o nistagmo congênito são características quase invariavelmente associadas. Na síndrome das fibras retinianas não dissociadas (síndrome aquiasmática), há falha de decussação das fibras retinianas nasais, as quais se desalinham com projeções da retina temporal do mesmo olho, levando à reversão da metade esquerda e direita das coordenadas do campo visual (Biega TJ et al 2007).

O examinador realizando os PVEs multicanais pode, em conjunto das imagens de ressonância magnética (IMR), estimar onde será benéfico posicionar os eletrodos de maneira a encontrar resultados esperados para essa anomalia da ausência do quiasma em específico. (Handley et. al. 2017)

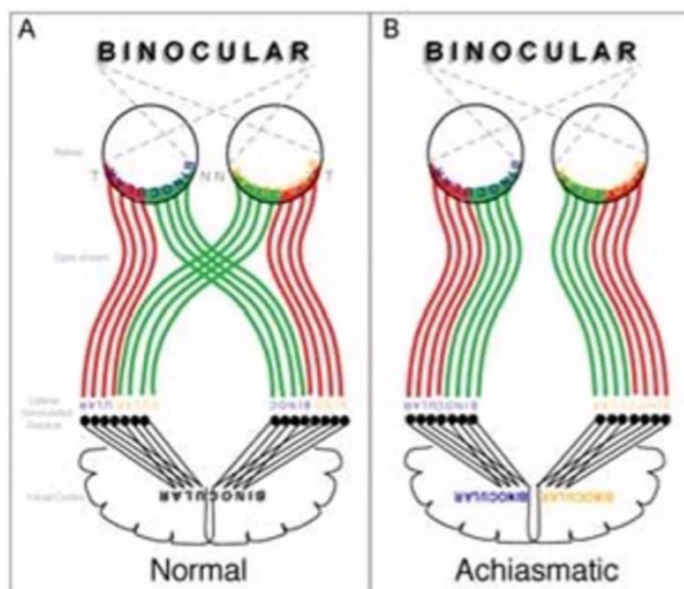


Figura 9. Córtex aquiasmático e projeção anômala das fibras nasais que não realizam a decussação à direita comparada ao normal à esquerda.

Fonte: (Apkarian et al., 1983)

1.4.3 Tumores

Os potenciais visuais evocados por multicanais podem mostrar medidas quantitativas da função visual em crianças com anormalidades de anatomia cortical. Em casos de sujeitos com diagnósticos como holoprosencefalia, hidrocefalia, cisto inter-hemisférico gigante e outros achados clínicos que em conjunto da ressonância magnética mostram anormalidades cerebrais marcantes, o uso dos PVEs por multicanais pode ser bastante útil na avaliação funcional.

Esse exame pode encontrar achados clínicos da função visual em locais atípicos do que os comumente esperados, em razão ao desenvolvimento anômalo dos hemisférios cerebrais. (Norcia, 1994).

Respostas do exame de PVE por multicanais em crianças onde os pais relatam boa qualidade de visão, apesar dos achados clínicos nos exames regulares serem incompatíveis com essa afirmação, podem confirmar a presença de um resquício de função visual em áreas cerebrais atípicas da visão. (Odom et al., 2016).

As alterações de pressão intracraniana (PIC) têm um efeito bem

documentado na amplitude e latência do PVE. Portanto, as respostas encontradas no exame não apenas podem mostrar uma medida quantitativa da função visual, caso elas existem, mas também fornecem uma linha de base para monitorar os efeitos das mudanças na PIC (Handley et. al. 2017).

1.4.4 Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) pode causar escotomas do campo visual e deterioração da acuidade visual. Os exames eletrofisiológicos permitem a avaliação objetiva desses defeitos visuais. Estudos já relataram menor atividade cerebral no lado lesado, conforme determinado pela assimetria nos potenciais registrados nos hemisférios esquerdo e direito. Tal assimetria não está presente em pacientes que não tiveram o cérebro lesionado. (Dorota Pojda-Wilczek, 2014)

Essa assimetria é maior e melhor relatada em potenciais visuais evocados multicanais. É muito importante encontrar exames complementares que possam ajudar a entender as queixas do paciente, e auxiliar no diagnóstico, principalmente quando outros exames oftalmológicos estão dentro da normalidade. A realização do protocolo estendido de PVE multicanais torna-se útil nesses casos onde a realização do PVE clássico com um único eletrodo em Oz é insuficiente. (Dorota Pojda-Wilczek, 2014)

1.4.5 Doenças Isquêmicas

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma doença que ocorre em aproximadamente 2,5 por 1000 nascimentos vivos e é uma das principais causas de mortes neonatais e comprometimento grave do neurodesenvolvimento. Dados recentes mostram que, mesmo quando tratados com hipotermia terapêutica, 40-50% dos recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada a grave morrem ou desenvolvem deficiência neuropsicomotora. (Graham et al., 2008) (Lai e Yang, 2011).

Outros métodos neurofisiológicos funcionais são conhecidos para avaliar a condição clínica após asfixia perinatal, e dentre eles podemos citar a eletroencefalografia e o potencial visual evocado multicanais. Assim como a

encefalopatia hipóxico-isquêmica, outras doenças isquêmicas também podem se beneficiar dos PVE multicanais. (Päivi Nevalainen, 2017).

1.5 Justificativa

O exame de potenciais visuais evocados (PVEs) multicanais não é um procedimento rotineiro na investigação clínica eletrofisiológica, diferentemente do PVE por padrões reversos, flashes ou varredura. No entanto, sua aplicabilidade tem sido incorporada gradativamente como instrumento para avaliação da via visual, quiasmática e pós-quiasmática, de uma maneira quantitativa, objetiva e não invasiva.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura nos últimos 20 anos do teste eletrofisiológico potenciais visuais evocados multicanais, com descrição detalhada da técnica e suas indicações em crianças e adultos.

3. METODOLOGIA

Este estudo foi realizado em etapas:

1. Foi realizado um levantamento dos principais artigos com ênfase clínica pediátrica e adultos.
2. Foi realizada a análise da aplicabilidade clínica como método diagnóstico complementar e acompanhamento eletrofisiológico.

A busca foi realizada a partir das palavras-chave: *pve, potenciais visuais evocados, pve multicanais, multi-channel vep, vep, albinism, ocular albinism, electrophysiology, assimetria hemisferica, nistagmo, Visual evoked potential, Pattern Reversal visual evoked potential, Pattern onset/offset, Visual evoked potential, Flash visual evoked potential, Multichannel visual evoked potentials, multi-channel electrodes.*

Critérios de Inclusão:

- Artigos utilizando PVE multicanais como principal técnica eletrofisiológica.

- Artigos utilizando PVE multicanais, além de outros exames complementares de imagem, como por exemplo ressonância magnética e tomografia de coerência óptica.
- Artigos sobre albinismo oculocutâneo/ocular

Critérios de Exclusão:

- Publicação apenas do resumo
- Artigos em outros idiomas que não seja na língua portuguesa ou língua inglesa
- Artigos em estudos com animais.
- Artigos com enfoque técnico do procedimento como manual, desenvolvimento de algoritmos entre outros.
- Artigos em que a sigla PVE signifique endocardite de válvula protética.
- Artigos envolvendo a palavra multicanais em exames não eletrofisiológicos.
- Artigos com enfoque majoritariamente dermatológico.
- Artigos com data de publicação mais antiga que os últimos vinte anos.

4. RESULTADOS

Foi realizada uma extensa busca, organização e análise de artigos nos principais sites de busca científica Pubmed e Scielo. Foram encontrados 53 artigos sobre o tema Potenciais Visuais Evocados Multicanais. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 41 artigos foram selecionados e mostrados na tabela 1, levando em consideração os parâmetros: autores, ano, diagnóstico (indicação), faixa etária, local onde foi realizado o estudo, N (número de participantes/pacientes), estímulo empregado (reversão de padrão, flashes de luz e/ou *on-off*) e IRM (comparação com imagem de ressonância magnética).

Tabela 1. Análise descritiva dos artigos de PVE multicanais de acordo com autores, ordem cronológica, diagnóstico, faixa etária, local do estudo, amostra, estímulo empregado e comparação com exame de imagem de ressonância magnética.

	Autores	Ano	Diagnóstico	Faixa etária	Local do estudo	N	Estímulo empregado	IRM
1	Ernst et. al.	2020	Albinismo	1 ano e 9 meses	Estados Unidos	1	Padrão e Flash	Sim
2	Kruijt et. al.	2019	Albinismo	0 - 6 anos	Holanda	367	Padrão e Flash	Não
3	Liasis et. al.	2019	Albinismo	5 - 13 anos	Inglaterra	16	Padrão e Flash	Sim
4	Ather et. al.	2018	Albinismo	20 - 44 anos	Inglaterra	43	Padrão	Sim
5	Brecelj et. al.	2012	Albinismo e Aquiasmia	0 - 15 anos	Eslovênia	39	Flash e On-Off	Sim
6	Hagen et. al.	2008	Albinismo	18 - 65 anos	Reino Unido	41	Padrão e On-Off	Sim
7	Bradfield et. al.	2007	Albinismo	0 - 10 anos	Estados Unidos	13	Flash	Não
8	Sjöström et. al.	2004	Albinismo e AV Sub	12 - 13 anos	México	1035	Flash	Não
9	Dorey et. al.	2003	Albinismo	4 - 38 anos	Reino Unido	40	Flash e On-Off	Não
10	Neveu et. al.	2003	Albinismo	0 - 60 anos	Reino Unido	58	Flash e On-Off	Não
11	Morland et. al.	2002	Albinismo	32 e 62 anos	Reino Unido	2	On-Off	Sim
12	Soong et. al.	2000	Albinismo	0 - 6 anos	Canadá	42	Flash	Não
13	Feng et. al.	2019	Tumores	38 - 70 anos	Estados Unidos	42	Flash	Sim
14	Gutzwiller et. al.	2018	Tumores	34 - 61 anos	Canadá	29	Flash	Não
15	Handley et. al.	2017	Tumores	0 - 4 anos	Inglaterra	4	Padrão e Flash	Sim
16	Bosnjak et. al.	2012	Tumores	15 - 27 anos	Croácia	75	Padrão	Sim
17	Sasaki et. al.	2010	Tumores	11 - 76 anos	Japão	100	Padrão	Não
18	Kuba et. al.	2008	Tumores	4 - 11 anos	República Checa	5	Padrão e On- Off	Não
19	Kelly & Weiss	2006	Tumores	8 - 20 anos	Estados Unidos	40	On-Off	Sim
20	Sartucci et. al.	2002	Tumores	25 - 58 anos	Estados Unidos	47	On-Off	Não
21	Handley. et. al.	2020	Aplasia Quiasmal	16 semanas	Inglaterra	1	Padrão, Flash e On-Off	Sim
22	Weiss et. al.	2013	Aplasia Quiasmal	3 e 10 anos	Estados Unidos	2	On-Off	Não
23	Pensiero et. al.	2011	Aplasia Quiasmal	8 meses	Itália	1	Flash	Sim
24	Pomeranz et. al.	2006	Aquiasmia	18 meses	Estados Unidos	1	Flash	Sim
25	Genderen et. al.	2006	Aplasia Quiasmal	17 - 23 anos	Holanda	3	On-Off	Não
26	Nevalainen et. al.	2017	Doenças Isquêmicas	0 - 1 ano	Finlândia	50	Flash	Sim
27	Jorota Pojda-Wilczel	2015	Doenças Isquêmicas	15 - 80 anos	Polônia	76	Padrão e Flash	Não
28	Handley et. al.	2008	Deficiência Visual Grave	0 - 15 anos	Reino Unido	4	Flash	Não
29	Sannita et. al.	2007	Deficiência Visual Grave	18 - 78 anos	Itália	805	Padrão e On-Off	Sim
30	Hardmeier et. al.	2013	Esclerose Múltipla	20 - 56 anos	Suíça	120	Padrão	Não
31	Lascano et. al.	2009	Esclerose Múltipla	18 - 52 anos	Suíça	44	Padrão	Não
32	Horn et. al.	2015	Indivíduos saudáveis	23 - 59 anos	Alemanha	9	Padrão	Não
33	Di Russo et. al.	2005	Indivíduos saudáveis	18 - 36 anos	Itália	25	Padrão e On-Off	Sim
34	S Vanni et. al.	2004	Indivíduos saudáveis	25 - 55 anos	França	7	On-Off	Sim
35	Marmoy et. al.	2020	Campo Hemianópico	2 - 14 anos	Reino Unido	9	On-Off	Não
36	Sayorwan et. al.	2018	Autismo	3 - 5 anos	Tailândia	21	Padrão	Não
37	Hoffmann et. al.	2017	Baixa Visão	20 - 36 anos	Alemanha	24	On-Off	Não
38	Vottonen et. al.	2015	DMRI	65 - 80 anos	Finlândia	22	Padrão	Não
39	Kesler et. al.	2009	Hipertensão	16 - 53 anos	Israel	20	Padrão	Não
40	Lenassi et. al.	2008	AV Sub	0 - 7 anos	Eslovênia	41	Padrão, Flash e On-Off	Não
41	Klistorner et. al.	2005	Lesões da Via Central	43 - 80 anos	Austrália	19	Padrão	Sim

Os artigos foram selecionados nos últimos 20 anos. O diagnóstico mais comum para indicação dos potenciais visuais evocados multicanais nos artigos era o albinismo (12 artigos, 29,26%) ou tumores (19,51%). O terceiro diagnóstico mais comum era aplasia quiasmal (5 artigos, 12,19%). Dentre outros diagnósticos foram encontrados

3 artigos sobre estudos em indivíduos saudáveis , 2 artigos (4,8%) sobre esclerose múltipla, deficiência visual grave e doenças isquêmicas e um artigo (2,4%) sobre autismo, DMRI, Hipertensão e outros.

Foram selecionados 18 (43,9%) artigos com pacientes crianças e jovens, 16 (39%) artigos com pacientes adultos e 7 (17,1%) artigos com pacientes crianças e adultos.

Houve variedade de países e continentes nos trabalhos, dos 41 artigos 27 eram da Europa (66%), 10 eram da América do Norte (24,3%), 3 eram da Ásia (7,3%) e 1 era da Oceania (2,4%). O país com maior número de artigos em nosso estudo foi os Estados Unidos com 7 artigos (17%), seguido do Reino Unido com 6 (14,6%).

A amostra estudada nos artigos (N) variou de 1 paciente (artigos sobre relato de caso) a 1035 pacientes (artigo mexicano sobre albinismo e visão subnormal). Treze artigos (31,7%) tinham um N menor que 10 pacientes e o número médio de pacientes foi de 83.

Os estímulos empregados no PVE Multicanais foram Reversão de Padrões (Padrão), Flashes de luz (Flash) e *On-Off* transiente. Em 14 artigos (34,48%) mais de um estímulo foi utilizado para a realização do exame, e em dois artigos, os três estímulos foram utilizados. Dos 41 artigos, além do PVE multicanais, a ressonância magnética como exame complementar de imagem estava presente em 18 artigos (43,9%).

Tabela 2. Comparação entre estímulos empregados no PVE multicanais e faixa etária, dividindo entre crianças (menores de 18) adultos (maiores de 18 anos) e ambos (crianças e adultos).

	Crianças e jovens (menores de 18 anos)	Adultos (maiores de 18 anos)	Ambos (Crianças e Adultos)
Estímulo Reversão de Padrões	8 artigos	10 artigos	3 artigos
Estímulo Flashes de Luz	14 artigos	2 artigos	3 artigos
Estímulo <i>On - Off</i>	6 artigos	7 artigos	4 artigos

Tabela 3. Comparação entre estímulos empregados no PVE multicanais e principais diagnósticos presentes nos artigos.

	Albinismo	Tumores	Aplasia Quiasmal
Estímulo Reversão de Padrões	5 artigos	4 artigos	1 artigo
Estímulo Flashes de Luz	9 artigos	3 artigos	4 artigos
Estímulo <i>On - ff</i>	5 artigos	3 artigos	3 artigos

4.1 Caso clínico ilustrativo referendado para o exame de Potencial Visual Evocado por Multicanais no laboratório de Eletrofisiologia Clínica do Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da UNIFESP/EPM

Paciente do sexo masculino, 2 anos e 1 mês de idade (idade cronológica), cujo pai notou balanço dos olhos aos 3 meses de vida, com diagnóstico de albinismo ocular há um ano. Faz uso regular de óculos há um ano e pai notou melhora na visão (Lensometria - OD: +4,50 -1,25x180°; OE: +5,50-1,25x180°). Apresenta nistagmo pendular bilateral acompanhado de movimentos rítmicos de balanço de cabeça, mais evidentes quando fixa com OD e fotofobia. Por vezes apresenta esotropia de OD. Na avaliação comportamental fixação instável e seguimento para luz e objetos com ambos os olhos. A medida da acuidade visual de resolução de grades mostrou-se acentuadamente reduzida para idade do paciente tanto binocular quanto monocularmente. A diferença interocular de acuidade não foi significativa. Foi feito o registro dos PVEs por flashes multicanais para evidenciar a trajetória anômala das fibras temporais, como mostra a figura 10.

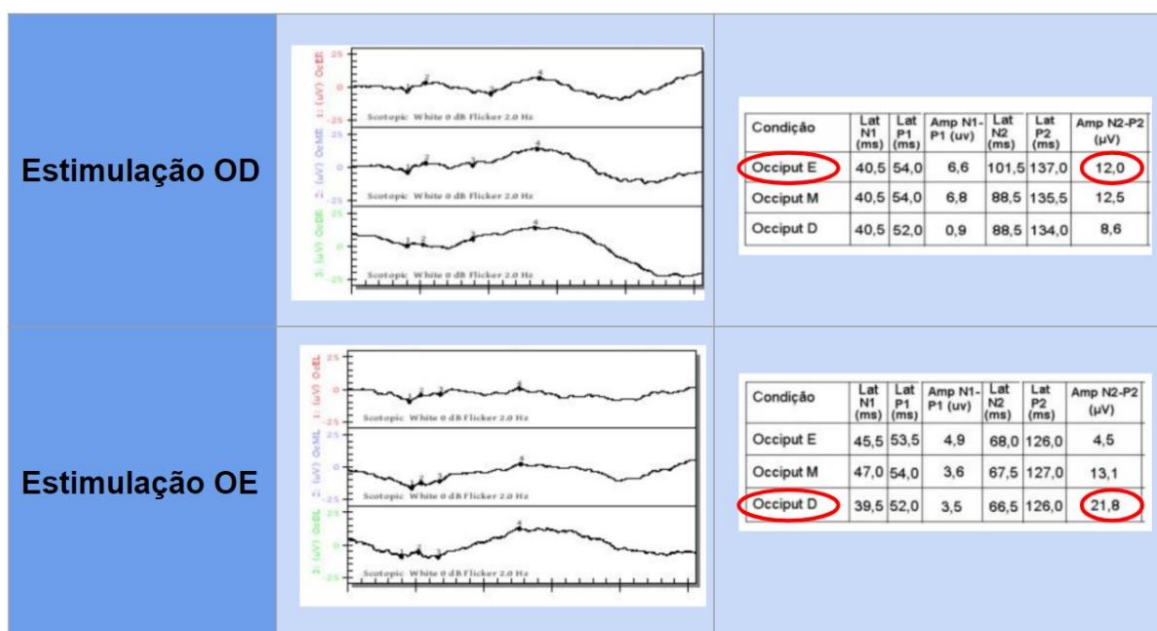


Figura 10. Registro dos Potenciais Visuais Evocados Multicanais por Flash em paciente de 2 anos e 1 mês com albinismo ocular atendido no laboratório de Eletrofisiologia Visual Clínica do Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da UNIFESP.

Fonte: Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais da UNIFESP.

Como observado na figura com os componentes do PVE, a estimulação de OD obteve maior amplitude no *Occiput E* (12,0 μ V) e a estimulação em OE obteve maior amplitude no *Occiput D* (21,8 μ V). Essa assimetria inter-hemisférica é característica de pacientes albinos, onde ocorre uma decussação anômala das fibras temporais. Por isso, foi possível evidenciar a patologia e estabelecer o diagnóstico de albinismo preciso ao paciente.

5. COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No total foram selecionados 53 artigos. Porém, seguindo os critérios de exclusão, 5 artigos traziam a palavra multicanais em exames não eletrofisiológicos, 3 artigos estavam num idioma diferente do idioma em português ou inglês, 2 artigos tinham enfoque majoritariamente dermatológico, 2 artigos envolviam animais e 1 artigo trazia PVE como endocardite de válvula protética. Sendo assim, 41 artigos foram elegíveis para esse estudo.

Para este estudo, foram considerados somente artigos originais (34 artigos, 83%) e relatos de casos (7 artigos, 17%). Por isso, foram excluídos da tabela os artigos de revisão e usados apenas como referência bibliográfica. Um desses artigos tinha como local de estudo o Brasil. Porém, esse mesmo artigo ao se referir ao exame de PVE, não citava a possibilidade de usar multicanais, apesar da quantidade de artigos internacionais encontrados sobre albinismo ocular e/ou oculocutâneo associados aos potenciais visuais evocados lançando mão dos multicanais (12 artigos, 100%).

Observou-se que trabalhos sobre albinismo são escassos no Brasil, e não foi encontrado nenhum artigo com dados coletados no Brasil empregando a técnica com PVE multicanais. Por isso, é extremamente importante que a aplicabilidade e importância desse exame seja compreendida em diversos tipos de diagnósticos, em território internacional e também nacional, para que novos estudos surjam e a realização desse exame seja incorporada nas clínicas de eletrofisiologia visual.

Foram encontrados artigos de PVE multicanais no auxílio diagnóstico de albinismo e tumores, porém, outros diagnósticos, como esclerose múltipla, autismo, baixa visão e DMRI também foram estudados.

Quanto à frequência da utilização dos estímulos foi: 21 (51,2%) artigos utilizaram o estímulo reversão de padrões, 19 (46,34%) utilizaram o estímulo flash de luz e 17 (41,4%) utilizaram o estímulo *on-off* transiente. Quatorze (34%) artigos utilizaram mais de um estímulo em seu estudo.

A faixa etária estudada foi bastante variável (0 - 80 anos, média 40 anos) mas em geral, a categoria mais utilizada foi em crianças e pacientes jovens (inferior a 18 anos de idade).

A partir da tabela 2 é possível notar que o estímulo por flashes de luz foi principalmente usado em artigos envolvendo crianças. Portanto, esse estímulo deve ser preferível na maioria dos estudos envolvendo crianças, principalmente em crianças mais novas e recém nascidas. O estímulo *On-Off* transiente, apesar de pouco frequente na realização do exame de rotina utilizando o PVE, é bastante utilizado no exame de PVE multicanais, sendo realizado em 17 dos 41 artigos (41,4%) e é bem distribuído entre faixas etárias.

A partir da tabela 3, é possível observar que o PVE por *flashes* de luz foi o principal tipo de estímulo usado em estudos de albinismo ocular e oculocutâneo. Contudo, a faixa etária em maior quantidade presente no diagnóstico dos artigos sobre albinismo é a de crianças. Dos 12 artigos sobre albinismo, 7 (58,3%) são de crianças. Sendo assim, o uso predominante do estímulo flashes de luz pode estar mais associado à faixa etária do que ao diagnóstico. No caso do albinismo, podemos afirmar que a maioria dos pacientes tem menos de 18 anos porque o diagnóstico da doença costuma ser realizado nos primeiros anos de vida do paciente, e pode ser obtido a partir do exame de PVE multicanais, ao se evidenciar a assimetria hemisférica característica de pacientes com albinismo, como demonstrado no caso clínico acima.

A ressonância magnética esteve associada ao exame de PVE multicanais como um exame complementar em quase metade dos artigos selecionados (18 dos 41 artigos, 43,9%). Com relação a coluna de diagnósticos na tabela de resultados, a ressonância esteve presente em basicamente metade das principais indicações: Em 6 dos 12 artigos sobre albinismo, 4 dos 8 artigos sobre tumores, 3 dos 5 artigos sobre aplasia quiasmática, e 1 dos 2 artigos sobre Doenças Isquêmicas e Deficiência Visual Grave. Alguns dos diagnósticos como Esclerose Múltipla, Autismo, Baixa Visão, DMRI e

Hipertensão não tiveram artigos encontrados que fizessem relação com a ressonância magnética.

Relacionando-se com a coluna da faixa etária, a ressonância também está bem distribuída, 8 dos 16 artigos na faixa etária dos adultos faz associação com ressonância, assim como 8 dos 18 artigos na faixa etária das crianças. A IRM é um pouco mais frequente nos artigos em que a faixa etária é mais ampla, dos 7 estudos com uma faixa etária que engloba crianças e adultos, 5 tem associação com a ressonância magnética.

Sem dúvida, há inúmeros benefícios na associação entre o exame de PVE multicanais e a ressonância magnética. No artigo de número 15 na tabela 1, Handley et. al., 2017 realizaram o exame de PVE Multicanais em quatro crianças com anormalidades cerebrais graves, e em sua discussão afirma que “se nenhuma resposta for evidente nos locais normais dos eletrodos, com base nos achados de ressonância magnética, o profissional realizando o exame pode estimar onde os dipolos podem ser orientados e mover os 3-5 canais ativos para outra área da cabeça onde as respostas podem ser detectadas”. Nesse artigo em específico, os achados da função visual só puderam ser encontrados a partir da associação entre a ressonância magnética e o exame de potenciais visuais evocados multicanais.

Ao se comparar esses dois exames, o PVE é um exame não invasivo, objetivo, não exige sedação em crianças como ocorre na ressonância magnética, apresenta o custo de exame mais acessível e fornece um diagnóstico preciso de inúmeras doenças. Outra alternativa, dispendiosa e inexistente no sistema único de saúde (SUS) é a genotipagem. Nesse aspecto, o PVE multicanais torna-se atualmente a melhor opção para o diagnóstico e acompanhamento da via visual para as indicações em que esse exame se faz presente.

6. CONCLUSÕES

Nos últimos 20 anos, o potencial visual evocado multicanais foi empregado na avaliação funcional e auxílio diagnóstico e de monitoramento de doenças em 41 artigos.

Os artigos relataram que o uso do protocolo estendido do PVE multicanais contribuiu, parcial ou totalmente, para o aprimoramento do uso clínico dos PVEs multicanais com uso dessa técnica de maneira gradativa, para uma ampla faixa etária, principalmente em albinismos, tumores e doenças do quiasma óptico.

O PVE multicanais utilizando o estímulo de flashes de luz foi o mais realizado em crianças e jovens, enquanto que o estímulo por reversão de padrões foi mais empregado em adultos.

7. REFERÊNCIAS

Adrian ED, Mathews BHC. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*. 1934; 57:365-385.

Apkarian P, Reits D, Spekreijse H, Van Dorp D. A decisive electrophysiological test for human albinism. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1983; 55:513-531.

Ather S, Proudlock FA, Welton T, Morgan PS, Sheth V, Gottlob I, Dineen RA. Aberrant visual pathway development in albinism: From retina to cortex. *Hum Brain Mapp*. 2019 Feb 15;40(3):777-788. doi: 10.1002/hbm.24411. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30511784; PMCID: PMC6865554.

Bosnjak J, Mikula I, Miskov S, Budisic M, Ivkic G, Demarin V. Visual evoked potentials in patients with pineal gland cyst. *Wien Klin Wochenschr*. 2012 Sep;124(17-18):605-10. doi: 10.1007/s00508-012-0215-0. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22869040.

Bradfield YS, France TD, Verhoeve J, Gangnon RE. Sweep visual evoked potential testing as a predictor of recognition acuity in albinism. *Arch Ophthalmol*. 2007 May;125(5):628-33. doi: 10.1001/archophth.125.5.628. PMID: 17502501.

Brecelj J. Visual electrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasmal tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc Ophthalmol*. 2014 Oct;129(2):71-84. doi: 10.1007/s10633-014-9448-8. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24962442.

Brecelj J, Sustar M, Pečarič-Meglič N, Skrbec M, Stirn-Kranjc B. VEP characteristics in children with achiasmia, in comparison to albino and healthy children. *Doc Ophthalmol*. 2012 Apr;124(2):109-23. doi: 10.1007/s10633-012-9315-4. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22350928.

Creel DJ, Spekreijse H, Reits D. Evoked potentials in albinos: efficacy of pattern stimuli in detecting misrouted optic fibers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1981; 52:595-603.

Dorey SE, Neveu MM, Burton LC, Sloper JJ, Holder GE. The clinical features of albinism and their correlation with visual evoked potentials. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jun;87(6):767-72. doi: 10.1136/bjo.87.6.767. PMID: 12770978; PMCID: PMC1771702.

Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, Aprile T, Patria F, Spinelli D, Hillyard SA. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage*. 2005 Feb 1;24(3):874-86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.09.029. PMID: 15652322.

Emmerson-Hanover R, Shearer DE, Creel DJ, Dustman RE. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1994; 92(2):93–101.

Ernst J, Alabek ML, Eldib A, Madan-Khetarpal S, Sebastian J, Bhatia A, Liasis A, Nischal KK. Ocular findings of albinism in *DYRK1A*-related intellectual disability syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2020 Dec;41(6):650-655. doi: 10.1080/13816810.2020.1814349. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32838606.

Fahle M, Bach M. Origin of the visual evoked potentials. In: Heckenlively JR, Arden GB. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, pp 207–234, 2006.

Feng R, Schwartz J, Loewenstern J, Kohli K, Lenina S, Ultakan S, Illoreta AM, Govindaraj S, Bederson J, Banik R, Shrivastava R. The Predictive Role of Intraoperative Visual Evoked Potentials in Visual Improvement After Endoscopic Pituitary Tumor Resection in Large and Complex Tumors: Description and Validation of a Method. *World Neurosurg*. 2019 Jun;126:e136-e143. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.278. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30794978.

Gutzwiller EM, Cabrilo I, Radovanovic I, Schaller K, Boëx C. Intraoperative monitoring with visual evoked potentials for brain surgeries. *J Neurosurg*. 2018 Mar 30;130(2):654-660. doi: 10.3171/2017.8.JNS171168. PMID: 29600911.

Grønskov, K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007; 2:43.

Handley SE, Liasis AC. Multichannel visual evoked potentials in the assessment of visual pathways in children with marked brain abnormalities. *J AAPOS*. 2017 Feb;21(1):52-56. doi: 10.1016/j.jaapos.2016.10.003. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28089743.

Handley SE, Marmoy OR, Gore SK, Mankad K, Thompson DA. Case report: Unilateral optic nerve aplasia and developmental hemi-chiasmal dysplasia with VEP misrouting. *Doc Ophthalmol*. 2020 Aug 27. doi: 10.1007/s10633-020-09788-7. Epub ahead of print. PMID: 32852652.

Handley SE, Thompson DA, Prise KL, Liasis A. ERGs on the brain: the benefits of simultaneous flash retinal and cortical responses in paediatric cerebral visual impairment. *Doc Ophthalmol*. 2018 Jun;136(3):223-227. doi: 10.1007/s10633-018-9631-4. Epub 2018 May 3. PMID: 29725862; PMCID: PMC6061114.

Hamilton R, Bach M, Heinrich SP, Hoffmann MB, Odom JV, McCulloch DL, Thompson DA. VEP estimation of visual acuity: a systematic review. *Doc Ophthalmol*. 2020 Jun 2. doi: 10.1007/s10633-020-09770-3. Epub ahead of print. PMID: 32488810.

Harte MR. Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of check-size as a function of retinal eccentricity. *Vision Res*. 1970; 10:1365-1376.

Hardmeier M, Hatz F, Naegelin Y, Hight D, Schindler C, Kappos L, Seeck M, Michel CM, Fuhr P. Improved characterization of visual evoked potentials in multiple sclerosis by topographic analysis. *Brain Topogr*. 2014 Mar;27(2):318-27. doi: 10.1007/s10548-013-0318-6. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24085573; PMCID: PMC3921459.

Hoffmann MB, Brands J, Behrens-Baumann W, Bach M. VEP-based acuity assessment in low vision. *Doc Ophthalmol*. 2017 Dec;135(3):209-218. doi: 10.1007/s10633-017-9613-y. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28980154.

Holder GE. Electrodiagnostic Testing in Malingering and Hysteria. Em: Heckenlively JR, Arden GB. Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, pp 637–641, 2006.

Käsmann-Kellner B, Schäfer T, Krick CM, Ruprecht KW, Reith W, Schmitz BL. Anatomische Unterschiede der Nervi optici, des Chiasmas und der Tractus optici bei normal- und hypopigmentierten Personen: eine standardisierte MRI- und fMRI-Untersuchung [Anatomical differences in optic nerve, chiasma and tractus opticus in human albinism as demonstrated by standardised clinical and MRI evaluation]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003 May;220(5):334-44. German. doi: 10.1055/s-2003-39427. PMID: 12766823.

Kelly JP, Weiss AH. Comparison of pattern visual-evoked potentials to perimetry in the detection of visual loss in children with optic pathway gliomas. *J AAPOS*. 2006 Aug;10(4):298-306. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.02.003. PMID: 16935227.

Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Drory VE. Visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jun;111(5):433-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.12.008. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19345474.

Klistorner AI, Graham SL, Grigg J, Balachandran C. Objective perimetry using the multifocal visual evoked potential in central visual pathway lesions. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jun;89(6):739-44. doi: 10.1136/bjo.2004.053223. PMID: 15923511; PMCID: PMC1772661.

Kruijt CC, de Wit GC, Talsma HE, Schalijs-Delfos NE, van Genderen MM. The Detection Of Misrouting In Albinism: Evaluation of Different VEP Procedures in a Heterogeneous Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Sep 3;60(12):3963-3969. doi: 10.1167/iov.19-27364. PMID: 31560370.

Kuba M, Liláková D, Hejčmanová D, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z. Ophthalmological examination and VEPs in preterm children with perinatal CNS involvement. *Doc Ophthalmol*. 2008 Sep;117(2):137-45. doi: 10.1007/s10633-008-9115-z. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18236090.

Lachowicz E, Lubiński W. The importance of the electrophysiological tests in the early diagnosis of ganglion cells and/or optic nerve dysfunction coexisting with pituitary adenoma: an overview. *Doc Ophthalmol*. 2018 Dec;137(3):193-202. doi: 10.1007/s10633-018-9659-5. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30374652; PMCID: PMC6244962.

Lascano AM, Brodbeck V, Lalive PH, Chofflon M, Seeck M, Michel CM. Increasing the diagnostic value of evoked potentials in multiple sclerosis by quantitative topographic analysis of multichannel recordings. *J Clin Neurophysiol*. 2009 Oct;26(5):316-25. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181baac00. PMID: 19752740.

Lenassi E, Likar K, Stirn-Kranjc B, Breclj J. VEP maturation and visual acuity in infants and preschool children. *Doc Ophthalmol*. 2008 Sep;117(2):111-20. doi: 10.1007/s10633-007-9111-8. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18236091.

Liasis A, Handley SE, Nischal KK. Occipital Petalia and Albinism: A Study of Interhemispheric VEP Asymmetries in Albinism with No Nystagmus. *J Clin Med*. 2019 Jun 5;8(6):802. doi: 10.3390/jcm8060802. PMID: 31195712; PMCID: PMC6617331.

Marçon CR, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol*. 2019 Sep-Oct;94(5):503-520. doi: 10.1016/j.abd.2019.09.023. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31777350; PMCID: PMC6857599.

Morland AB, Hoffmann MB, Neveu M, Holder GE. Abnormal visual projection in a human albino studied with functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):523-6. doi: 10.1136/jnnp.72.4.523. PMID: 11909915; PMCID: PMC1737820.

Nevalainen P, Marchi V, Metsäranta M, Lönnqvist T, Toiviainen-Salo S, Vanhatalo S, Lauronen L. Evoked potentials recorded during routine EEG predict outcome after perinatal asphyxia. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;128(7):1337-1343. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.025. Epub 2017 May 11. PMID: 28570867.

Neveu MM, Jeffery G, Burton LC, Sloper JJ, Holder GE. Age-related changes in the dynamics of human albino visual pathways. *Eur J Neurosci*. 2003 Oct;18(7):1939-49. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02929.x. PMID: 14622226.

Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch D, Mizota A, Tormene AP. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Documenta Ophthalmologica*. 2016; 133:1–9.

Padmos P, Haaijman JJ, Spekreijse H. Visually evoked cortical potentials to patterned stimuli in monkey and man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1973; 35:153-163.

Pan J, Gao X, Duan F, Yan Z, Gao S. Enhancing the classification accuracy of steady-state visual evoked potential-based brain-computer interfaces using phase constrained canonical correlation analysis. *J Neural Eng*. 2011 Jun;8(3):036027. doi: 10.1088/1741-2560/8/3/036027. Epub 2011 May 13. PMID: 21566275.

Pensiero S, Cecchini P, Michieletto P, Pelizzo G, Madonia M, Parentin F. Congenital aplasia of the optic chiasm and esophageal atresia: a case report. *J Med Case Rep*. 2011 Aug 1;5:335. doi: 10.1186/1752-1947-5-335. PMID: 21806818; PMCID: PMC3162541

Pojda-Wilczek D. Visual-evoked potentials in patients with brain circulatory problems. *IntJNeurosci*. 2015 Apr;125(4):264-9. doi: 10.3109/00207454.2014.931386. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24901952.

Pomeranz HD, Agadzi AK, Ekesten B. Achiasmia and unilateral optic nerve hypoplasia in an otherwise healthy infant. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Feb;84(1):140-4. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00523.x. PMID: 16445455.

Robson AG, Nilsson J, Li S. et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Documenta Ophthalmologica*. 2018; 136:1-26.

Sannita WG, Carozzo S, Fioretto M, Garbarino S, Martinoli C. Abnormal waveform of the human pattern VEP: contribution from gamma oscillatory components. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Oct;48(10):4534-41. doi: 10.1167/iovs.07-0234. PMID: 17898275.

Salomão SR, Berezovsky A. Potencial Visual Evocado (PVE). Em: Höfling-Lima AL, Moeller CTA, Freitas D, Martins EN. *Manual de Condutas em Oftalmologia*. 1ª edição. São Paulo: UNIFESP: Atheneu, 2008.

Sasaki T, Itakura T, Suzuki K, Kasuya H, Munakata R, Muramatsu H, Ichikawa T, Sato T, Endo Y, Sakuma J, Matsumoto M. Intraoperative monitoring of visual evoked potential: introduction of a clinically useful method. *J Neurosurg*. 2010 Feb;112(2):273-84. doi: 10.3171/2008.9.JNS08451. PMID: 19199497.

Sayorwan W, Phianchana N, Permpoonputtana K, Siripornpanich V. A Study of the Correlation between VEP and Clinical Severity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res Treat*. 2018 Jan 14;2018:5093016. doi: 10.1155/2018/5093016. PMID: 29568651; PMCID: PMC5820569.

Schiavi C, Fresina M. Nystagmus: A brief Review. *European Ophthalmic Review*. 2009; 2(1):53-4.

Summers CG. Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom Vis Sci*. 2009 Jun;86(6):659-62. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181a5254c. PMID: 19390472.

Sjöström A, Kraemer M, Ohlsson J, Garay-Cerro G, Abrahamsson M, Villarreal G. Subnormal visual acuity (SVAS) and albinism in Mexican 12-13-year-old children. *DocOphthalmol*. 2004 Jan;108(1):9-15. doi: 10.1023/b:doop.0000018366.74009.78. PMID: 15104163.

Spekreijse H. Pattern evoked potentials: principles, methodology and phenomenology. Em: Barber, C. *Evoked Potentials*. MTP Press Limited, Lancaster, England, pp 55-74, 1980.

Stockard JJ, Hughes JF, Sharbrough FW. Visually Evoked Potentials to Electronic Pattern Reversal: Latency Variations with Gender, Age, and Technical Factors. *J. EEG Techno.* 1979; 19:171-204.

Thompson DA, Fritsch DM, Hardy SE. The changing shape of the ISCEV standard pattern onset VEP. *Documenta Ophthalmologica.* 2017; 135:69–76.

Vanni S, Warnking J, Dojat M, Delon-Martin C, Bullier J, Segebarth C. Sequence of pattern onset responses in the human visual areas: an fMRI constrained VEP source analysis. *Neuroimage.* 2004 Mar;21(3):801-17. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.047. PMID: 15006647.

van Genderen MM, Riemslag FC, Schuil J, Hoeven FP, Stilma JS, Meire FM. Chiasmal misrouting and foveal hypoplasia without albinism. *Br J Ophthalmol.* 2006 Sep;90(9):1098-102. doi: 10.1136/bjo.2006.091702. Epub 2006 May 17. PMID: 16707527; PMCID: PMC1857410.

Vottonen P, Pääkkönen A, Tarkka IM, Kaarniranta K. Best-corrected visual acuity and retinal thickness are associated with improved cortical visual processing in treated wet AMD patients. *Acta Ophthalmol.* 2015 Nov;93(7):621-5. doi: 10.1111/aos.12774. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26031317.

von dem Hagen EA, Hoffmann MB, Morland AB. Identifying human albinism: a comparison of VEP and fMRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jan;49(1):238-49. doi: 10.1167/iovs.07-0458. PMID: 18172098.

Walsh P, Kane N, Butle S. The clinical role of evoked potentials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76(2):16–22.

Yang C, Zhang H, Zhang S, Han X, Gao S, Gao X. The Spatio-Temporal Equalization for Evoked or Event-Related Potential Detection in Multichannel EEG Data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2020 Aug;67(8):2397-2414. doi: 10.1109/TBME.2019.2961743. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31870977.

Young B, Eggenberger E, Kaufman D. Clinical electrophysiology in ophthalmology: a review. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012; 23(6):497-505.

Weiss AH, Phillips JO, Kelly JP. Anatomic features and function of the macula and outcome of surgical tenotomy and reattachment in achiasma. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1469-75. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.12.037. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23541762.